

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Pustaka**

##### **1. Glukosa Darah**

###### **a. Definisi**

Glukosa adalah hasil utama metabolisme karbohidrat dan merupakan sumber energi utama bagi tubuh terutama otak. Konsentrasi glukosa darah ditentukan oleh beberapa proses-proses, diantaranya penyerapan glukosa dari saluran pencernaan, transportasi glukosa ke dalam sel, pembentukan glukosa oleh sel (terutama hati), dan (secara abnormal) ekskresi glukosa oleh urin (Sherwood, 2001).

###### **b. Metabolisme Karbohidrat**

Karbohidrat bertanggung jawab atas sebagian besar intake makanan sehari-hari, dan sebagian besar karbohidrat akan diubah menjadi lemak. Fungsi dari karbohidrat dalam metabolisme adalah sebagai bahan bakar untuk oksidasi dan menyediakan energi untuk proses-proses metabolisme lainnya (Ganong, 1995).

Karbohidrat dalam makanan terutama adalah polimer-polimer hexosa, dan yang penting adalah glukosa, laktosa, fruktosa

dan galaktosa. Kebanyakan monosakarida dalam tubuh berada dalam bentuk D-isomer. Hasil yang utama dari metabolisme karbohidrat yang terdapat dalam darah adalah glukosa. Dalam darah vena perifer, kadar normal glukosa plasma saat puasa adalah 70 – 110 mg/dL. Dan dalam darah arteri kadar glukosa darah 15 – 30 mg/dL lebih tinggi dibanding kadar glukosa darah vena (Ganong, 1995).

Glukosa yang dihasilkan begitu masuk dalam sel akan mengalami fosforilasi membentuk glukosa-6-fosfat, yang dibantu oleh enzim hexokinase, sebagai katalisator. Hati memiliki enzim yang disebut glukokinase, yang lebih spesifik terhadap glukosa, dan seperti halnya hexokinase, akan meningkat kadarnya oleh insulin, dan berkurang pada saat kelaparan dan diabetes. Glukosa-6-fosfat dapat berpolimerisasi membentuk glikogen, sebagai bentuk glukosa yang dapat disimpan dan terdapat dalam hampir semua jaringan tubuh terutama dalam hati dan otot rangka. Proses pembentukan glikogen disebut glikogenesis dan pemecahan glikogen disebut glikolisis (Ganong, 1995).

**c. Metabolisme Glukosa oleh Insulin setelah makan (absorfatif)**

Metabolisme glukosa tidak terlepas dari metabolisme karbohidrat dan keterkaitan insulin dalam pengaturannya. Insulin disekresi sebagai respon atas meningkatnya konsentrasi glukosa dalam plasma darah. Konsentrasi ambang untuk sekresi tersebut

adalah kadar glukosa pada saat puasa yaitu antara 80-100 mg/dL. Respon maksimal diperoleh pada kadar glukosa yang berkisar dari 300-500 mg/dL. Insulin yang disekresikan dialirkan melalui aliran darah ke seluruh tubuh. Umur insulin dalam aliran darah sangat cepat. Waktu paruhnya kurang dari 3-5 menit (Suriani, 2012).

Pada orang yang normal, sekitar separuh dari glukosa yang dimakan diubah menjadi energi lewat glikolisis dan separuh lagi disimpan sebagai lemak atau glikogen. Glikolisis akan menurun dalam keadaan tanpa insulin dan proses glikogenesis ataupun lipogenesis akan terhalang. Hormon insulin meningkatkan glikolisis sel-sel hati dengan cara meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang berperan, termasuk glukokinase, fosfofruktokinase dan piruvat kinase. Bertambahnya glikolisis akan meningkatkan penggunaan glukosa sehingga secara tidak langsung menurunkan pelepasan glukosa ke plasma darah. Insulin juga menurunkan aktivitas glukosa-6-fosfatase (Suraini, 2012).

Makanan sehari-hari diserap secara tuntas dalam waktu sekitar empat jam. Dengan demikian, pada pola maknaan biasanya tiga kali sehari, tidak ada zat gizi yang diserap pada waktu antara pagi dan siang hari (sebelum makan siang), sore hari, dan sepanjang malam. Waktu ini merupakan keadaan pasca-absorptif atau keadaan puasa. Selama waktu ini, simpanan energi endogen di mobilisasi untuk menghasilkan energi, sementara glikogenesis dan

penghematan glukosa dilakukan untuk mempertahankan kadar glukosa darah pada tingkat yang adekuat untuk nutrisi otak. Sintesis proteom dan lemak dibatasi. Bahkan simpanan molekul-molekul organik ini dikatabolisasi, masing-masing untuk membentuk glukosa dan menghasilkan energi. Sintesis karbohidrat terjadi melalui glukoneogenesis, tetapi penggunaan glukosa sebagai energi sangat dikurangi (Sherwood, 2001).

**d. Peningkatan sekresi glukagon dalam keadaan puasa (pasca-absorfatif)**

Dengan mempertimbangkan efek katabolik glukagon pada simpanan energi tubuh. Sekresi glukagon meningkat selama keadaan pasca-absorpatif dan menurun selama keadaan absorfatif, berkebalikan dengan sekresi insulin. Pada kenyataannya, insulin kadang-kadang disebut “hormon pesta” dan glukagon sebagai hormon puasa”. Insulin cenderung menyebabkan zat-zat gizi disimpan saat kadar mereka dalam darah tinggi, misalnya setelah makan, sedangkan glukagon mendorongnya katabolisme simpanan zat gizi antara waktu makan untuk mempertahankan kadar zat-zat gizi tersebut dalam darah, terutama glukosa darah (Sherwood, 2001).

Faktor utama yang mengatur sekresi glukagon adalah efek langsung konsentrasi glukosa darah pada pankreas endokrin. Dalam hal ini, sel-sel  $\alpha$  pankreas meningkatkan sekresi glukagon sebagai

respons terhadap penurunan glukosa darah. Efek hiperglikemik hormon ini cenderung memulihkan konsentrasi glukosa darah ke normal. Sebaliknya, peningkatan konsentrasi glukosa darah, seperti yang terjadi setelah makan, akan menghambat sekresi glukagon. Yang juga cenderung memulihkan kadar gula darah ke normal. Dengan demikian, umpan balik negatif langsung antara konsentrasi glukosa darah dan kecepatan sekresi sel  $\alpha$ . Tetapi hubungan tersebut berlawanan arah dengan efek glukosa darah pada sel  $\beta$ . Dengan kata lain, peningkatan kadar glukosa darah menghambat sekresi glukagon tetapi merangsang sekresi insulin, sedangkan penurunan glukosa darah menyebabkan peningkatan sekresi glukagon dan penurunan sekresi insulin (Sherwood, 2001).

**e. Gula Darah Sewaktu (GDS) dan Gula Darah Puasa (GDP)**

Tubuh memiliki interaksi komplementer glukagon dan insulin. Dimana pada saat terjadi peningkatan glukosa darah, sel  $\beta$  akan meningkatkan sekresi insulin guna mengembalikan glukosa darah kembali ke normal. Pada penderita diabetes melitus dapat ditemukan banyaknya insufisiensi insulin, sehingga sekresi insulin tidak adekuat untuk mengembalikan gula darah kembali ke normal. Mekanisme ini berkaitan dengan pemeriksaan gula darah sewaktu yang dimana dilakukan tanpa memerlukan puasa selama 8 jam terlebih dahulu (Sherwood, 2001).

Keadaan hipoglikemia akan melibatkan sel  $\alpha$  untuk meningkatkan sekresi glukagon untuk meningkatkan kadar gula darah sehingga kembali ke normal. Namun, pada penderita diabetes melitus seringkali didapati peningkatan sekresi glukagon. Sehingga pembongkaran glukosa terlalu berlebihan. Mekanisme ini berkaitan dengan pemeriksaan gula darah puasa yang dimana untuk mengetahui kebutuhan basal gula darah tubuh dengan puasa dahulu selama 8 jam terlebih dahulu (Sherwood, 2001).

## **2. Diabetes Melitus**

### **a. Definisi**

Diabetes Melitus adalah kelainan yang disebabkan oleh defisiensi insulin (Ganong, 2008). Pada era kini Diabetes mellitus merupakan gangguan endokrin yang paling banyak dijumpai. Kejadian diabetes banyak disebabkan oleh adanya gangguan metabolisme yang menghambat aktivitas insulin. Gangguan hormonal yang dapat berpengaruh diantaranya adalah peningkatan aktivitas glukagon dan terjadinya kerja kelenjar tiroid yang berlebihan. Kekurangan insulin disebabkan oleh perubahan degeneratif dari sel-sel beta, penurunan efektivitas hormon, dan tumor endokrin yang menyebabkan penurunan sekresi hormon. Perubahan degeneratif dari sel beta pankreas sering merupakan akibat sekunder pada peradangan bagian eksokrin.

Penyakit diabetes muncul akibat kekurangan insulin atau tidak adanya insulin. Insulin merupakan suatu zat atau hormon yang dihasilkan pankreas dan bertugas untuk memasukkan glukosa ke dalam sel, sehingga dapat digunakan sebagai bahan bakar/energi oleh sel tubuh. Jika insulin kurang atau tidak ada dalam tubuh, glukosa yang berada dalam darah, tidak dapat masuk ke dalam sel dan berada dalam kadar yang berlebih dalam darah sehingga menyebabkan kondisi menyebabkan pasien lebih rentan terhadap infeksi dan menimbulkan penyakit penyulit yang dapat berakibat fatal seperti penyakit jantung, ginjal, dan kelainan yang terjadi pada pembuluh darah retina yang bisa berakhir dengan kebutaan bagi penderitanya (retinopati diabetik). Untuk itu pasien Diabetes Melitus harus selalu menjaga kadar glukosa darah agar faktor penyulit tersebut dapat dihambat atau bahkan dapat dicegah.

Diabetes biasanya dapat dikendalikan dengan makanan yang rendah kadar gulanya, obat yang di minum, atau suntikan insulin secara teratur. Jika diabetes tidak dikontrol dengan baik dapat berakibat terjadinya stroke bahkan kematian (Maharani, 2007)

#### **b. Tanda gejala**

Gejala klinis diabetes mellitus meliputi gejala-gejala pada stadium kompensasi dan dekompensasi pankreas, serta gejala-gejala kronik lainnya. Gejala-gejala pada stadium kompensasi

misalnya polifagi, polidipsi, poliuri dan penurunan berat badan. Adanya gejala klinis hiperglikemia dan glikosuria akan menyebabkan tekanan osmotik di tubuli meningkat dan menghambat reabsorpsi air. Karena terhambatnya reabsorpsi air ini menyebabkan penderita diabetes mellitus mengalami poliuria dan akibat adanya poliuria terus menerus akan menyebabkan dehidrasi tingkat jaringan (Maharani, 2007).

Penderita diabetes mellitus tidak dapat memecah glukosa dalam darah sehingga akan menggunakan lemak tubuhnya untuk mengganti energi atau makanan bagi sel sehingga akan terjadi ketonemia dan ketonuria dan tubuh terlihat kurus. Adanya badan-badan keton di dalam darah akan menimbulkan terjadinya asidosis sehingga frekuensi nafas meningkat dan penderita mengalami koma (Maharani, 2007).

### **c. Klasifikasi Diabetes Melitus**

Menurut *International Diabetes Federation (IDF)* 2013, Diabetes Melitus terbagi menjadi 3 macam, yaitu:

1) Diabetes Mellitus tipe I (*Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*)

Diabetes mellitus tipe I atau *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) dimana sebagian besar sel  $\beta$  pulau Langerhans yang memproduksi insulin dalam



pankreas mengalami kerusakan. Akibatnya kadar insulin yang diproduksi sangat sedikit atau sama sekali tidak diproduksi. Pada Diabetes Melitus tipe I disebabkan oleh reaksi auto-imun dimana sistem pertahanan tubuh menyerang sel  $\beta$  pankreas. Oleh karena itu, penderita memerlukan suntikan insulin dalam pengobatannya. Gejala biasanya timbul pada masa anak-anak dan mencapai puncaknya pada usia dewasa.

2) Diabetes Mellitus Tipe 2 (*Noninsulin – Dependent Diabetes Mellitus*)

Diabetes Mellitus tipe 2 atau *Non insulin – Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), dimana pankreas masih relatif cukup menghasilkan insulin tetapi insulin yang ada bekerja kurang sempurna karena adanya retensi insulin. Pada banyak kasus diabetes yang ditemukan, 90% diantaranya adalah kasus Diabetes Mellitus tipe 2. Pada tipe ini kebanyakan timbul pada penderita yang berusia diatas 40 tahun, dan umumnya disertai kegemukan.

3) Diabetes Mellitus Gestational (GDM)

Diabetes ini terjadi selama kehamilan. Diabetes mellitus gestasional (GDM) juga melibatkan suatu kombinasi dari kemampuan reaksi dan pengeluaran hormon insulin yang tidak cukup, menyerupai diabetes mellitus tipe 2. Hal itu dapat terjadi selama Diabetes mellitus pada kehamilan umumnya sembuh dengansendirinya setelah persalinan. Namun, pada wanita yang mengalami Diabetes Melitus Gestational, keturunan mereka berisiko mengalami Diabetes Melitus tipe 2 dikemudian hari. Sekitar 2%–5% dari semua kehamilan yang terjadi temporer dapat menyebabkan permasalahan dengan kehamilan yang dapat membahayakan fetus dan ibu. Hal ini juga dapat ditemukan pada *macrosomia* (kelahiran dengan berat badan yang tinggi), fetus dapat mengakibatkan kecacatan dan penyakit jantung kongenital. Kelainan dapat juga terjadi pada sistem syaraf utama dan cacat otot. Peningkatan hormon insulin dapat mempengaruhi produksi surfaktan pada saluran pernafasan sehingga menyebabkan gangguan pernafasan dan terjadi *hyperbilirubinemia* akibat kematian sel eritrosit serta terjadi kematian perinatal akibat lemahnya plasenta

sehingga diperlukan pengawasan medis secara hati-hati sepanjang kehamilan.

**Tabel. 1** Tipe-tipe dan Tahap Gula Darah

Types	Stages	Hyperglycemia		
	Normal glucose regulation	Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose (Pre-Diabetes)	Diabetes Mellitus	
			Not insulin requiring	Insulin requiring for control
				Insulin requiring for survival
Type 1*	←	→	→	→
Type 2	←	→	→	
Other Specific Types**	←	→	→	
Gestational Diabetes **	←	→	→	

Sumber :ADA, 2012

#### d. Komplikasi Diabetes Melitus

Diabetes mellitus memiliki sejumlah komplikasi karena vaskulopati dan neuropati atau campuran keduanya. Komplikasi diabetes mellitus dapat bersifat akut atau kronis. Komplikasi akut terjadi jika kadar glukosa darah seseorang meningkat atau menurun dengan tajam dalam waktu yang relative singkat. Kadar glukosa darah bisa menurun jika penderita menjalani diet yang terlalu ketat. Namun perubahan yang besar dan mendadak dapat berkibat fatal. Dalam komplikasi akut yang terjadi seperti hipoglikemia, ketoasidosis diabetikkoma, koma hiperosmoler non ketotik, dan koma laktoasidosis.

Pada Diabetes Melitus tipe I komplikasi yang paling sering terjadi adalah diabetik ketoasidosis (DKA). Kejadian morbiditas neurologis seperti kejang, defisit aktivitas motorik atau sensorik, serta koma, dapat ditemukan pada kasus-kasus komplikasi edema otak, perdarahan, ataupun iskemia. Jika pada pasien Diabetes Melitus tipe I ditemukan dengan keadaan koma pada umumnya akan dikaitkan dengan prognosis buruk (Shoar, 2013).

Hipoglikemia atau keadaan dimana kadar glukosa darah dibawah norma sering kali ditemukan sebagai komplikasi dari Diabetes Melitus. Gejala hipoglikemia ditandai dengan munculnya rasa lapar, gemetar, mengeluarkan keringat, berdebar-debar, pusing, gelisah, dan penderita bisa menjadi koma.

Ketoasidosis diabetik (KAD) adalah keadaan dekompensasi kekacauan metabolik yang ditandai oleh trias hiperglikemia, asidosis, dan ketosis, terutama disebabkan oleh defisiensi insulin absolut atau relatif. KAD dan *Hyperosmolar Hyperglycemia State* (HHS) adalah komplikasi akut metabolik diabetes mellitus yang paling serius dan mengancam nyawa. Kedua keadaan tersebut dapat terjadi pada Diabetes Mellitus tipe 1 dan 2, meskipun KAD lebih sering dijumpai pada Diabetes Melitus tipe 1. KAD merupakan manifestasi

awal dari Diabetes Melitus tipe 1 atau mungkin merupakan akibat dari peningkatan kebutuhan insulin pada DM tipe 1 pada keadaan infeksi, trauma, infark miokard, atau kelainan lainnya (Gotera, 2010).

Koma hiperosmoler non ketotik diakibatkan adanya dehidrasi berat, hipotensi, dan shock. Oleh karena itu, koma hiperosmolar non ketotik diartikan sebagai keadaan tubuh tanpa penimbunan lemak yang menyebabkan penderita menunjukkan pernapasan yang cepat dan dalam (Fadini, 2011).

Koma lakto asidosis diartikan sebagai keadaan tubuh dengan asam laktat yang tidak dapat diubah menjadi bikarbonat. Akibat dari hal ini, kadar asam laktat dalam darah meningkat dan seseorang bisa mengalami koma. Komplikasi kronis diartikan sebagai kelainan pembuluh darah yang akhirnya bisa menyebabkan serangan jantung, serangan otak yang biasanya diikuti dengan kelumpuhan dan stroke. Kerusakan pembuluh-pembuluh darah peripheral biasanya mempengaruhi bagian tubuh bawah dan kaki, kerusakan ginjal (neuropati), kerusakan saraf (neuropati) yang dapat menyebabkan kelumpuhan (paralisis), impotent dan penyakit mata (retinopati), retina mata terganggu sehingga terjadi kehilangan sebagian atau keseluruhan dari penglihatan,

penderita retinopati diabetik mengalami gejala penglihatan kabur sampai kebutaan (Bruijstens, 2008).

#### e. Diagnosa Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes pada manusia ditegakkan berdasarkan gejalanya yaitu 3P (*polidipsi, polifagi, poliuri*) dan hasil pemeriksaan darah yang menunjukkan kadar gula darah yang tinggi (tidak normal). Pengukuran kadar gula darah dilakukan dua kali yakni, kadar gula darah puasa (setelah berpuasa selama 8 jam) dan kadar gula darah setelah makan (2 jam setelah makan).

Tabel 2. Kriteria untuk diagnosis diabetes

Jenis Tes	Keterangan
1. A1C > 6,5%	Tes harus dilakukan di laboratorium menggunakan metode yang NGSP bersertifikat dan standar untuk uji DCCT ( <i>Diabetes Control and Complication Trial</i> )
2. Gula Darah Puasa >126 mg/dL (7,0 mmol/l)	Puasa didefinisikan dengan tidak mengonsumsi asupan kalori selama minimal 8 jam.
3. OGTT > 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	<i>Oral Glukose Tolarance Test</i> (OGTT) adalah pemeriksaan yang

---

dilakukan dengan pasien pertama dilakukan pemeriksaan gula darah puasa terlebih dahulu, kemudian dilanjutkan pemeriksaan ulang setelah pemberian 75 g glukosa anhidrat dilarutkan dalam air .

---

4. Gula            Darah

Sewaktu 200 mg/dl

(11,1 mmol/l).

---

Sumber : ADA, 2012

Sebelum berkembang menjadi diabetes tipe 2, biasanya orang selalu menderita pra-diabetes yang memiliki gejala tingkat gula darah lebih tinggi dari normal tetapi tidak cukup tinggi untuk diagnosa diabetes tetapi kerusakan dalam jangka panjang terjadi pada jantung dan sistem peredaran darah selama pradiabetes ini. Dengan pra-diabetes akan muncul resiko satu setengah kali lebih besar terkena penyakit jantung. Saat menderita diabetes, maka resiko naik menjadi 2 hingga 4 kali. Akan tetapi, pada beberapa orang yang memiliki pradiabetes, kemungkinan untuk menjadi diabetes dapat ditunda atau dicegah dengan perubahan gaya hidup.

### 3. Ozon

#### a. Definisi

Ozon ( $O_3$ ) adalah gas yang secara alami terdapat di atmosfer bumi, memiliki bau yang spesifik dan kuat, dan merupakan bentuk alotropik dari oksigen. Ozon merupakan oksidan yang jauh lebih kuat dibanding oksigen, sehingga dapat mengoksidasi banyak bahan yang inert terhadap oksigen pada kondisi normal (*Health Technology Assesment Indonesia*, 2005).

Ozon adalah oksidan yang sangat kuat dan hanya dapat dikalahkan oleh fluorin. Ozon juga bereaksi dengan hidrokarbon, amin, kelompok sulfhidril dan senyawa aromatik. Interaksi ozon dengan jaringan, termasuk komponen darah berperan penting dalam sistem biologi (Menteri Kesehatan Malaysia, 2005).

Ozon adalah struktur oksigen ( $O_2$ ) yang ditambah dengan gugus O satu lagi menjadi  $O_3$  (Ozon). Pada waktu didalam darah ia akan terurai menjadi  $O_2$  dan O bebas, yang mempunyai manfaat sebagai anti oksidan kuat Karakteristik Ozon (Aguslahne, 2009).

Atom oksigen di alam terdapat dalam beberapa bentuk, yaitu:



- 1) Sebagai partikel atom bebas (O), sangat reaktif dan tidak stabil.
- 2) Oksigen (O<sub>2</sub>), paling banyak, lebih stabil, dalam bentuk gas tidak berwarna dan dalam bentuk cair berwarna biru.
- 3) Ozon (O<sub>3</sub>), memiliki berat molekul 48, kepadatan gas ini satu setengah kali oksigen, memiliki energi yang sangat besar ( $\frac{3}{2} O_2 + 143 \text{ KJ/mol}$ ), dalam bentuk gas berwarna biru dan dalam bentuk padat berwarna biru tua.
- 4) O<sub>4</sub>, gas biru pucat non magnetik, sangat tidak stabil, jarang terdapat, biasanya sudah dipecah menjadi 2 molekul oksigen (Sunnen, 1998).

#### **a. Efek Ozon**

##### **1) Efek Fisiologis Ozon**

Beberapa literatur menyebutkan bahwa ozon dapat larut dalam plasma atau air atau serum atau salin fisiologis dan akan menghasilkan sedikit produksi ROS (radical oxygen species). Lipid yang ada di plasma menyerupai lipid pada lipoprotein, mengalami peroksidasi yang prosesnya tergantung pada dosis ozon. Produksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (yang berkaitan dengan ozon) dikatakan penting dalam mengaktivasi tubuh baik

secara biokimia maupun imunologis. Ozon menginduksi sitokin (TNF-alfa, IFN-gamma dan IL-2) ketika darah secara langsung terpapar ozon. Hal ini terjadi secara konsisten walaupun sedikit melalui produksi ROS yang kemudian memacu aktivasi sistem kekebalan tubuh atau antioksidan dalam tubuh (Bocci, 2005).

## 2) Efek biokimia

Ozon bukanlah radikal oksigen, tetapi merupakan oksidator kuat dan menghasilkan oksidan dari proses oksidasi tersebut. Penurunan stres oksidasi oleh ozon melibatkan banyak komponen darah, seperti lipoprotein, protein plasma, limfosit, monosit, granulosit, trombosit dan eritrosit. Ozon bereaksi pada setiap organ dan permukaan tempat ia berkontak misalnya sel endotel (De Monte, 2005).

Dalam pertahanan terhadap oksidasi dan terjadinya ROS, berbagai sistem anti-oksidan diaktifkan dan terjadilah produksi enzim anti-oksidan serta pembersih racun. Efek oksidasi ozon hampir berbanding lurus dengan konsentrasinya di dalam darah, maka di atas kadar tertentu ozon bisa bersifat sangat sitotoksik dan menyebabkan terjadinya

hemolisis. Rentang terapeutik ozon sempit namun saat ini sudah ditemukan kadar yang aman untuk penggunaan terapi ozon.

Waktu paruh ozon tergolong pendek. Ozon secara cepat akan berubah menjadi oksigen melalui reaksi endotermik yang berlangsung selama 10 menit. Proses penurunan stres oksidasi oleh ozon terjadi dalam waktu singkat, namun reaksi antioksidan membutuhkan waktu yang sedikit lebih lama. Berikut reaksi sistem anti-oksidan terhadap stres oksidasi oleh ozon yang meliputi eritrosit, trombosit, leukosit, endotel dan hemostasis yang diadaptasi dari Bocci (Bocci, 2005).

### 3) Efek Reologis

Terapi ozon dikatakan merupakan terapi yang efektif pada beberapa kelainan di mana secara positif bisa mempengaruhi mikrosirkulasi (HTA Malaysia, 2005). Studi ozon pada filtrabilitas darah memperlihatkan adanya peningkatan yang diperkirakan berhubungan dengan meningkatnya membrane fluidity (MF) serta penurunan pada laju endap darah. Efek reologis tersebut diyakini memiliki peran penting dalam memperbaiki mikrosirkulasi (De Monte, 2005).

Parameter tersebut diperkirakan memiliki kontribusi dalam penyembuhan ulkus kronik berdasarkan perbaikan pada mikrosirkulasi, oksigenasi, fasilitasi pelepasan oksigen dan antioksidan yang juga diperankan oleh eritrosit.

#### 4) Efek Metabolik

Beberapa studi eksperimental dilakukan terhadap trauma iskemi-reperfusi pada berbagai organ yang berbeda, yaitu ginjal, hati dan otak. Studi tersebut menggunakan darah yang diozonisasi sehingga ditemukan adanya efek proteksi. Selama iskemi (yang terjadi sebagai konsekuensi akibat degradasi ATP) terdapat peningkatan produksi adenosin dan penurunan produksi xantin yang signifikan. Pada periode reperfusi, adenosin berperan sebagai protektor dan produksi ROS melalui jalur xantin/xantin oksidase yang berperan sebagai penghancur/perusak jaringan (HTA Indonesia, 2004).

Pemberian terapi ozon pada trauma iskemi hanya mengakibatkan penurunan akumulasi xantin yang signifikan, tidak pada adenosin. Pada studi yang serupa, dijumpai peningkatan kadar transaminase dan laktat. Sedangkan kadar glutatation dipertahankan dan

superoksid dismutase meningkat. Kadar  $H_2O_2$  tidak meningkat pada reaksi ini. Studi lain pada hipoksia otak, pemberian terapi ozon menyebabkan dipertahankannya *energy charge* (EC) dan ATP serta menghambat produksi laktat sehingga pada akhirnya dapat meningkatkan survival time secara signifikan (HTA Indonesia, 2004).

Autohemoterapi adalah salah satu faktor penting yang mempengaruhi perubahan metabolik tubuh. Autohemoterapi memperlihatkan stimulasi metabolik, preservasi ATP, muatan energi, adenosin dan reduksi kadar laktat selama fase iskemi. Faktor tersebut akan meminimalkan trauma lebih lanjut pada periode reperfusi. Stimulasi metabolik ini membantu terbentuknya faktor matriks interstisial dan mengurangi lipid yang dapat merusak endotel (HTA Indonesia, 2004).

#### 5) Efek antipatogen

Efek letal dan penghambatan ozon terhadap mikroorganisme patogen telah diamati sejak akhir abad 19, namun penjelasan mengenai mekanisme kerjanya masih belum memuaskan. Ozon merupakan germisida kua dan hanya dibutuhkan beberapa mikrogram per

liter saja untuk bisa membunuh kuman. Pada konsentrasi  $\text{H}_2\text{O}$  1  $\text{g}/\text{m}^3$  suhu  $10^\circ\text{C}$ , ozon dapat menginaktivasi *Coliform*, *Staphylococcus aureus* dan *Aeromonas hydrophilia* dengan cepat (Elvis, 2011).

## b. Aktivasi Sistem Imun

Pemberian ozon pada konsentrasi 50 g/cc dapat meningkatkan produksi interferon. Tumor necrosis factor (TNF) dilepas dalam jumlah besar pada konsentrasi 30-55 g/cc. Produksi interleukin 2 memulai seluruh kaskade reaksi imunologi pada tubuh (Bocci, 2005).

Ozon dalam darah adalah oksidator kuat dan menyebabkan:

- 1) Stimulasi produksi antioksidan Vasodilatasi dan hiperemi (NO)
- 2) Mengurangi viskositas darah dan plasma
- 3) Meningkatkan *erythrocyte membrane fluidity*
- 4) Hiperoksigenasi dan fasilitasi pelepasan oksigen di jaringan
- 5) Stimulasi metabolik
- 6) Inaktivasi bakteri, virus, dan jamur
- 7) Produksi interferon dan TNF

### c. Produksi ozon medik

Ozon memiliki waktu paruh 45 menit pada suhu 20°C (68°F) dan konsentrasinya menurun menjadi 16% dari nilai awal dalam 2 jam, sehingga ozon harus diproduksi pada saat akan digunakan untuk pengobatan. Pada suhu kamar hampir 50% ozon berubah menjadi oksigen murni (HTA Indonesia, 2004).

Untuk menghasilkan ozon medik secara aman dan dalam dosis yang tepat, dibutuhkan generator ozon medik dilengkapi sistem penyalurannya. Generator ozon medik berbeda dengan generator industri dalam hal kemampuannya untuk menghasilkan campuran ozon-oksigen paling murni dengan dosis yang tepat (Bocci, 2005).

Generator dan sistem penyaluran sebagai sumber oksigen harus memiliki tingkat kemurnian medik sehingga terhindar dari nitrogen dan kotoran lain karena nitrogen dapat memproduksi NO yang bersifat toksik terhadap jaringan. Generator ozon klinis yang mengatur aliran ozon medik melalui tabung voltase dengan output bervariasi dari 4000 V sampai 14000 volt dapat menghasilkan campuran ozon-oksigen dengan rentang konsentrasi sampai 5%, yang tergantung dari 3 variabel: (1) tegangan yang digunakan (2) kecepatan aliran oksigen dan (3) jarak yang memisahkan elektroda. Kemurnian sumber oksigen menjadi penting karena nitroge, dengan

adanya energi tinggi, dapat membentuk nitrit oksida yang toksik (HTA Indonesia, 2004).

Ozon diproduksi pada saat akan diberikan, karena ozon bukanlah obat yang memiliki *shelf life* dan dapat ditaruh dalam waktu lama dan dosis tertentu.

Dari karakteristiknya tersebut, ozon perlu dianggap sebagai pengobatan dengan *complex therapeutic dynamics*, yang memerlukan pertimbangan dan evaluasi secara hati-hati untuk pengobatan kondisi medis (Sunnen, 1998).

#### **d. Metode Pemberian Terapi Ozon**

Menurut *Health Technology Assement* (HTA) Indonesia tahun 2004, ada beberapa metode pemberian terapi ozon, diantaranya :

##### **1) Mayor Auto terapi**

Darah vena ditampung ke dalam tabung khusus yang berisi antikoagulan, kemudian ditambahkan campuran ozon-oksigen lalu di injeksikan kembali ke pasien secara intravena.

##### **2) Injeksi intravena salin yang diozonisasi**

Larutan salin diozonisasi dengan campuran ozon-oksigen kemudian diberikan secara intravena kepada pasien.



## 3) Insufiasi rektal

Pemberian campuran ozon-oksigen per rektal dengan peralatan khusus.

## 4) Minor auto terapi

Darah vena diambil dengan *syringe*, kemudian dicampur dengan campuran ozon-oksigen dan diinjeksikan intramuskular.

## 5) Injeksi hipodermik, periartikular dan intraartikular

## 6) Injeksi langsung intraarterial atau intravena

Ozon-oksigen murni diinjeksikan perlahan langsung ke arteri (biasanya arteri femoralis) atau ke vena. Teknik ini dilarang sejak tahun 1984 karena dapat menyebabkan emboli paru dan efek samping lain serta keuntungan terapeutiknya diragukan.

## 7) Injeksi intramuskular

Ozon-oksigen murni diinjeksikan ke otot *gluteus maksimus* atau *deltoid*.

## 8) Ozone-akupunktur

Menggunakan campuran ozon-oksigen yang diinjeksikan ke titik akupunktur khusus.

9) *Drinking, gargling* atau irigasi

Menggunakan salin yang diozonisasi atau air suling yang diozonisasi.

10) Aplikasi eksternal campuran ozon-oksigen.

Terutama pada lesi seperti ulkus dan gangren pada ekstremitas atau bagian tubuh lain.

11) Penggunaan minyak yang diozonisasi.

*Ozonated olive oil* memungkinkan pemakaian jangka lama, paparan ozon dosis rendah dan peroksidasi lipid terhadap jaringan.

12) *Balneotherapy*

Air yang diozonisasi dalam bentuk gelembung udara dalam air hangat yang digunakan untuk mandi.

13) *Polyatomic oxygen Apheresis Therapy*

Darah pasien dikeluarkan melalui salah satu lengan, diozonisasi dan difilter di luar tubuh, kemudian dikembalikan melalui lengan lainnya. Proses ini berjalan terus menerus selama 1 jam dengan jumlah total darah yang diberi ozon mencapai 3-4 liter.

14) Penggunaan air yang diozonisasi

Digunakan pada ekstraksi gigi atau dental surgery dalam bentuk pencuci dan untuk diminum juga.

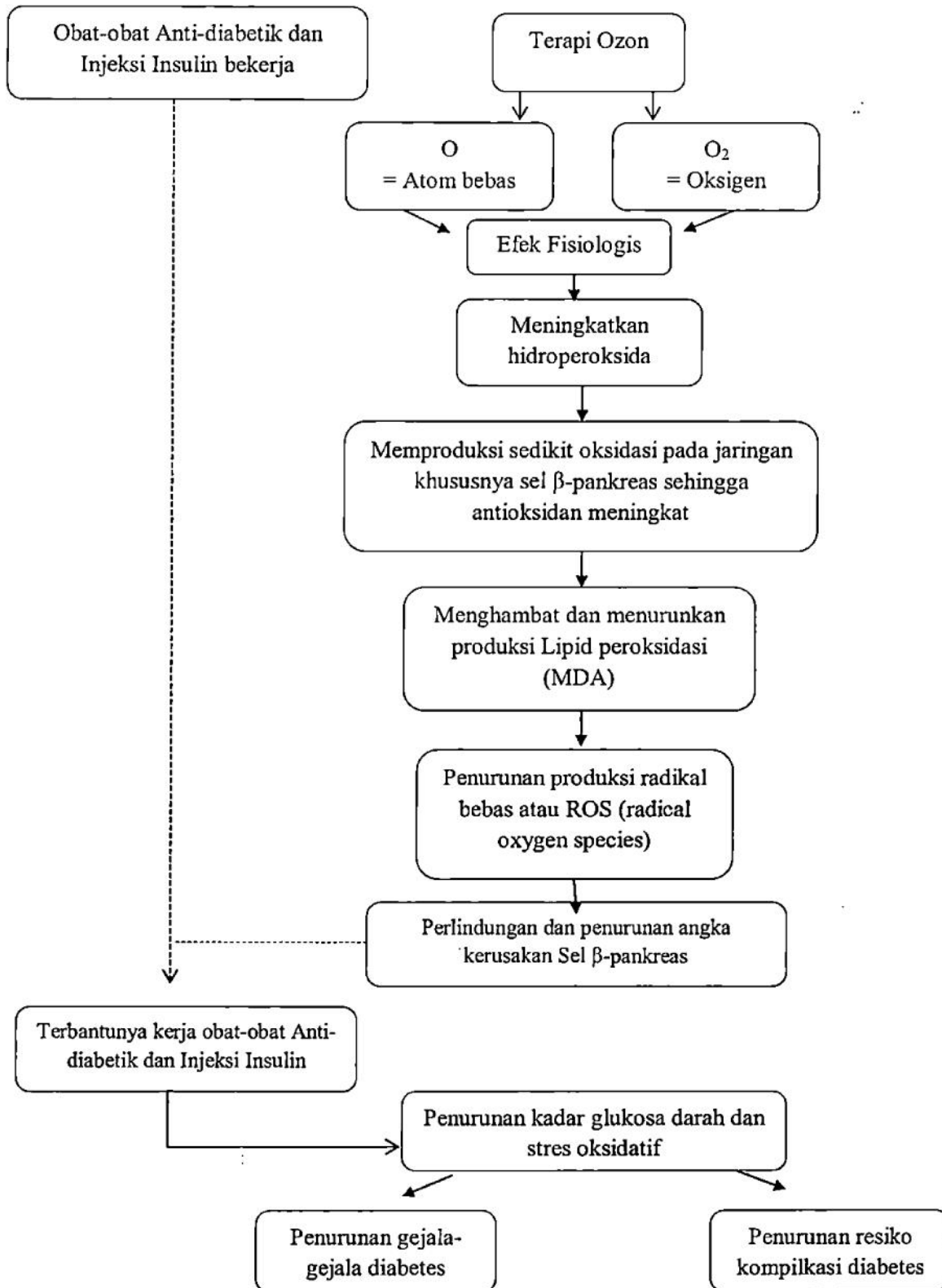
### e. Penggunaan Medis Ozon

Penggunaan terapi ozon telah diawali sejak beberapa dekade yang lalu sebagai antiseptik. Seiring dengan mulai ditemukannya penelitian tentang potensi ozon dalam hal biokimia, reologik dan metabolik, mulai bermunculan penelitian-penelitian terkait untuk membuktikannya. Sejauh ini hasil yang didapatkan dari penelitian yang ada umumnya memberikan hasil positif baik pada studi in vitro, preklinis dan klinis. Berdasarkan data *Health Technology Assesment* (HTA) Indonesia 2004, terapi ozon dalam bidang medis antara lain digunakan untuk mengatasi:

- 1) Kelainan Vaskular, karena dianggap ozon dapat memperbaiki distribusi oksigen dan pelepasan *growth factors* yang bermanfaat dalam mengurangi iskemi dan memperbaiki penyembuhan luka. Infark Miokard, karena ozon dianggap memiliki efek yang baik terhadap profil lipid dan sistem pertahanan antioksidan pada infark miokard.
- 2) Diabetes Melitus, karena ozon dianggap berpotensi menghambat dan mengatasi gejala-gejala diabetes dengan menurunkan kadar glukosa dalam darah dan meningkatkan suplai oksigen ke dalam jaringan.
- 3) Luka, ozon diklaim sebagai alternatif yang potensial untuk dijadikan agen yang membantu penyembuhan

luka selain terapi konvensional yang sudah ada. Terapi ozon untuk luka umumnya diberikan secara topikal sebagai antimikroba.

- 4) Kedokteran gigi, dalam bidang kedokteran gigi terapi ozon telah digunakan sebagai terapi alternatif untuk pengobatan karies, untuk mengoptimalkan periode post-operasi pada pasien bedah tulang fasial (bersama farmaseutikal lain), menyempurnakan metode konvensional terapi konservatif dan mencegah berkembangnya komplikasi pada fraktur mandibula, mengoptimalkan higiene oral, dan pengobatan gingivostomatitis, penyakit paradontium serta alveolitis.
- 5) Kelainan Ginekologi, di negara-negara Eropa Timur, ozon banyak digunakan untuk mengatasi infeksi ginekologik, intrauterin hingga komplikasi kemoterapi.



### **C. Hipotesis**

Terdapat pengaruh terapi ozon sebagai terapi komplementer terhadap kadar gula darah pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 di Klinik Utama Asri Medical Center (AMC) Yogyakarta.